

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pédiatrie et de génétique

Génétique humaine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur D. KLEIN

**Encéphalopathie épileptogène précoce,
à transmission récessive,
dans deux familles d'un isolat valaisan**
(VÉRIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE)

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Graziano PESCIA

de

LUGANO (Tessin)

Thèse N° 3350

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1973

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pédiatrie et de génétique

Génétique humaine

FACULTE DE MEDECINE

Professeur D. KLEIN

Encéphalopathie épileptogène précoce, à transmission récessive, dans deux familles d'un isolat valaisan

(VÉRIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE)

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Graziano PESCIA

de

LUGANO (Tessin)

Thèse N° 3350

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1973

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur D. Klein, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 6 juin 1973

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 3350



Nous remercions tout particulièrement notre Maître le professeur D. Klein, directeur de l'Institut de génétique médicale, qui nous a fourni le matériel de cette thèse et aidé dans son élaboration.

Nos remerciements s'adressent également au professeur F. Bamatter, ancien directeur de la Clinique universitaire de pédiatrie, qui a bien voulu nous confier les observations des deux petits patients.

Notre vive reconnaissance va en outre au professeur E. Wildi, chef du Service de neuropathologie de l'Institut de pathologie, qui s'est chargé des examens anatomo-pathologiques de nos cas et nous a guidé dans l'interprétation des coupes histologiques.

Nous exprimons aussi toute notre gratitude au docteur A. Beaumanoir (Service d'EEG, Hôpital cantonal) pour l'analyse des électroencéphalogrammes.

Nous remercions enfin le professeur Th. Rabinowicz, chef du Service de neuropathologie de l'Université de Lausanne, qui nous a prodigué ses conseils judicieux.

A MA MERE

A MES FRERES MIRCO, REMO, ERICO

ENCÉPHALOPATHIE ÉPILEPTOGÈNE PRÉCOCE, À TRANSMISSION RÉCESSIVE, DANS DEUX FAMILLES D'UN ISOLAT VALAISAN

(Vérification anatomo-pathologique)¹

par G. PESCIA

INTRODUCTION

En 1841, le docteur *W.J. West*, praticien anglais, décrit, dans une lettre à l'Editeur du "Lancet", les caractères cliniques essentiels du syndrome des spasmes infantiles, qu'il dénomma "a peculiar form of infantile convulsions". Sir *Charles Clarke*, un contemporain de *West*, introduisit le terme de "Salaam convulsions". Depuis lors, un nombre impressionnant de termes ont été proposés pour désigner ce tableau clinique; les uns soulignent le caractère en flexion des convulsions: "Salaam Krämpfe" (*Knauer*, 1925), tics de Salaam (*Féré*, 1883), spasmes salutatoires (*Jacquet*, 1904), "Nickkrämpfe" (*Lederer*, 1926); les autres mettent en valeur la brièveté des convulsions: "Blitzkrämpfe" (*Moro*, 1925), "lightning major seizure" (*Buchanan*, 1946).

Zellweger (1948) propose le terme récapitulatif de "Blitz-Nick-und Salaamkrämpfe". Les termes les plus utilisés sont "infantile spasms" (*Gibbs et Gibbs*, 1952) et spasmes en flexion (*Gastaut et Roger*, 1953).

La même abondance de termes existe pour caractériser l'aspect électroencéphalographique; ainsi, *Lennox et Davis* (1950) parlent de "slow spikes and waves", *Vazquez et Turner* (1951) de "petit mal désorganisé", *Gastaut et Remond* (1952) de "dysrythmie majeure". "Hypsarythmia" (du grec hypso = haut) est le terme proposé par *Gibbs* en 1952 pour désigner une image EEG typique (absence du rythme de base correspondant à l'âge, anarchie des images élémentaires qui associe, sans ordre, des pointes lentes, des ondes lentes, et des pointes ondes lentes de très haut voltage; anarchie topographique dans chaque hémis-

¹ Travail subventionné partiellement par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (crédit No 3.893.72).

sphère avec asynchronisme des deux hémisphères; absence de réactivité sensorielle). La désignation habituelle de ce type de convulsions est : spasmes infantiles avec hypsarythmie.

Toutes les tentatives thérapeutiques ont été décevantes jusqu'à l'introduction, par *Sorel* et *Dusaucy-Bauloye* en 1958, de l'ACTH, qui s'est révélé efficace dans un nombre restreint de cas. Plus récemment, de bons résultats ont été obtenus (*Gibbs* et *Anderson*, 1965) par l'emploi d'un dérivé diazépiné (*Mogadon*).

L'étiologie du syndrome de West reste souvent obscure. Cependant, les examens anatomo-pathologiques ont révélé la présence de diverses anomalies : pachygyrie, hypoplasie du cervelet, atrophie corticale, gliose diffuse, agénésie du corps calleux, neurolipidoses, agyrie, porencéphalie, microgyrie, sclérose tubéreuse, etc.

La rareté des publications de cas familiaux de syndrome des spasmes en flexion avec vérification anatomo-pathologique nous a incité à approfondir l'étude de deux fratries étroitement liées, avec consanguinité parentale, dans lesquelles sont apparus deux cas de ce syndrome à manifestation précoce et à évolution rapide.

ÉTUDE DE LA FAMILLE

I. *L'isolat d'Albinen.*

D'origine préchrétienne, le magnifique village valaisan d'Albinen constitue un isolat typique. Sis à 1277 m. d'altitude, à l'entrée de la vallée de Loèche, il compte actuellement 280 habitants répondant à une dizaine de patronymes différents. Les communications avec les bourgades avoisinantes de Loèche et Loèche-les-Bains sont restées difficiles au cours des siècles. La voie de communication la plus directe entre Albinen et Loèche-les-Bains reste, aujourd'hui encore, les échelles d'Albinen ("Albinenleitern"; figure 1), dont la solidité est vérifiée périodiquement par les services communaux.

Nos deux familles sont originaires de ce village.

II. *Analyse de l'arbre généalogique de la famille Mé.*

L'analyse de l'arbre généalogique (Figure 2) nous permet de relever les éléments suivants :

- l'absence de toute maladie héréditaire ou malformation congénitale dans les générations I, II et III;
- nos deux familles sont issues du même couple d'aïeux (I/1 et I/2);
- dans la famille A, les parents cousins germains (III/4 et III/19) ont eu cinq enfants, dont le premier (IV/7), de sexe féminin, a présenté dès la naissance un syndrome de West atypique, alors que le deuxième (IV/8), de sexe masculin, n'a souffert à l'âge de 2 ans et demi que de convulsions bénignes transitoires, avec un tracé EEG subnormal. Les trois autres enfants de cette première fratrie sont normaux;
- dans la famille B, les parents sont également cousins germains, le père (III/12) étant le frère de III/4, et la mère (III/20) la soeur de III/19. Ils sont tous deux en bonne santé et ont eu trois enfants, dont le deuxième, un garçon (IV/14), a présenté dès la naissance un syndrome de West atypique, similaire à celui de sa cousine IV/7; un frère aîné et une soeur cadette sont bien portants.

III. Description des cas.

Cas 1. Mé. Aline (IV/7, née le 13.8.1961, décédée le 8.2.1962.)

Anamnèse personnelle. — Première enfant de parents jeunes (père 34 ans, mère 27 ans), cousins au 1^{er} degré.

Accouchement facile, sans signe de souffrance foetale, sans traumatismes obstétricaux. Naissance en céphalique une semaine avant terme. Liquide amniotique clair, en quantité moyenne. Délivrance selon Beaudeloque. Placenta de 345 g, stasié, près du terme.

Asphyxie bleue nécessitant une réanimation. Poids de naissance : 2 400 g; taille : 46 cm; périmètre crânien : 30,5 cm; score d'Apgar : 4. Aucune malformation.

Une demi-heure après la naissance, début des convulsions; l'enfant était très agitée et criait sans cesse. On remarqua une dyspnée avec tirage. Les fontanelles étaient normalement tendues, le pouls était régulier à 180/minute, aucun souffle n'était audible, le foie dépassait d'un travers de doigt le rebord costal, la rate n'était pas palpable. On notait une hypertonie des quatre membres et une absence des réflexes archaïques.

L'enfant reçut un traitement anticonvulsif (Luminal).

Les examens complémentaires ont donné les résultats suivants : globules rouges 5 100 000, hémoglobine 103%, globules blancs 4 800 avec une répartition normale, glycémie 92 mg%, calcémie 4,3 méq/l, phosphore inorganique 5,05 méq/l.

Evolution. — L'état général s'améliora légèrement, mais le bébé continua à présenter quotidiennement, malgré le traitement au Luminal, des crises convulsives durant environ 1/2 heure, se manifestant parfois comme des flexions brusques et brèves des membres et de la tête. Le tonus musculaire restait augmenté. A l'âge de 10 jours, une ponction lombaire donna un liquide sanguinolent (ponction traumatique), contenant quelques lymphocytes et polynucléaires; les albumines étaient à 132 mg/l, les chlorures à 702 mg/100 ml; l'examen bactériologique du liquide céphalo-rachidien fut négatif.

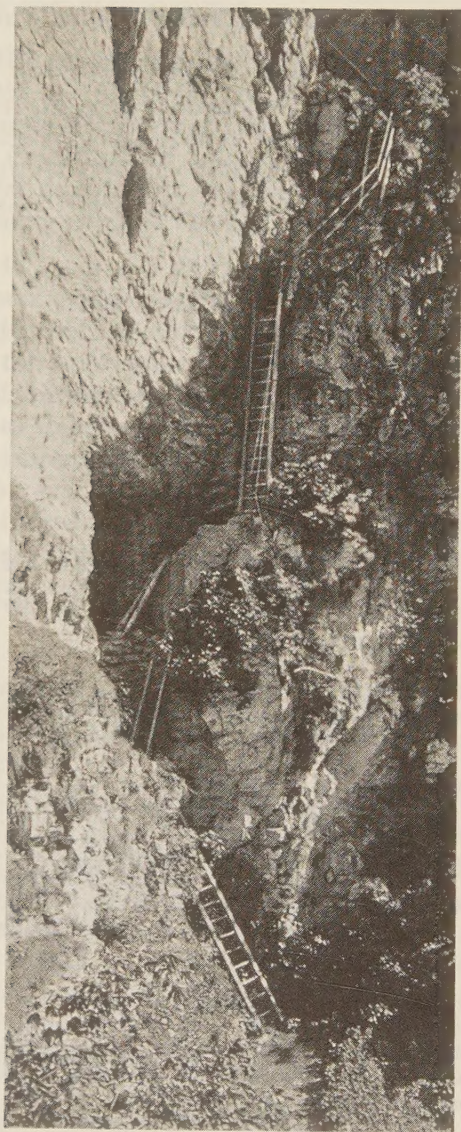


Figure 1 : Passage de Loèche à Albinen, à franchir par une série d'échelles.

L'électroencéphalogramme (Figures 3 a et b) pratiqué à l'âge d'un mois montrait un tracé de sommeil, avec asymétrie discrète, mais certaine. Les activités de sommeil apparaissaient moins bien structurées au niveau de l'hémisphère gauche. Dans certaines phases d'éveil ou de sommeil type III, il existait des bouffées hypersynchrones d'ondes bêta s'associant parfois à des éléments rapides et généralisées à l'ensemble de l'hémisphère gauche. L'électroencéphalogramme était relativement normal au niveau de l'hémisphère droit. Quatre jours plus tard on entreprit une cure d'ACTH à raison de 40 U/jour pendant 10 jours.

Une ponction sous-occipitale effectuée à cette époque ne montra rien d'anormal. En dépit du traitement d'ACTH, les convulsions persistèrent et s'aggravèrent même. L'électroencéphalogramme pratiqué à la fin de la cure d'ACTH montra un tracé un peu aggravé par rapport au précédent (Figure 3 c).

L'asymétrie déjà signalée se maintenait, les activités rapides de sommeil n'existant pas au niveau de l'hémisphère gauche, où l'on relevait plutôt des ondes lentes polymorphes delta, pratiquement continues, s'associant à des pointes sporadiques lentes pariéto-temporales. On notait également des anomalies lentes frontales droites, qui faisaient défaut sur les précédents enregistrements.

L'enfant reçut à nouveau un traitement anticonvulsif (barbituriques et chloral). L'électroencéphalogramme (Figure 3 d) fait à l'âge de 2 mois montra une persistance de l'asymétrie; il existait des bouffées hypersynchrones d'activité thêta généralisées à l'ensemble de l'hémisphère gauche, ainsi que des pointes sporadiques dans la région temporo-pariétale, alors que l'on observait seulement quelques pointes isolées, extrêmement lentes, dans les régions frontales droites.

L'état clinique s'était aggravé : sur un fond de petites convulsions persistantes et généralisées se greffaient, par intermittence, de grandes convulsions prédominant à l'hémicorps droit. L'hyper tonicité était toujours présente et s'accompagnait d'une hyperréflexie.

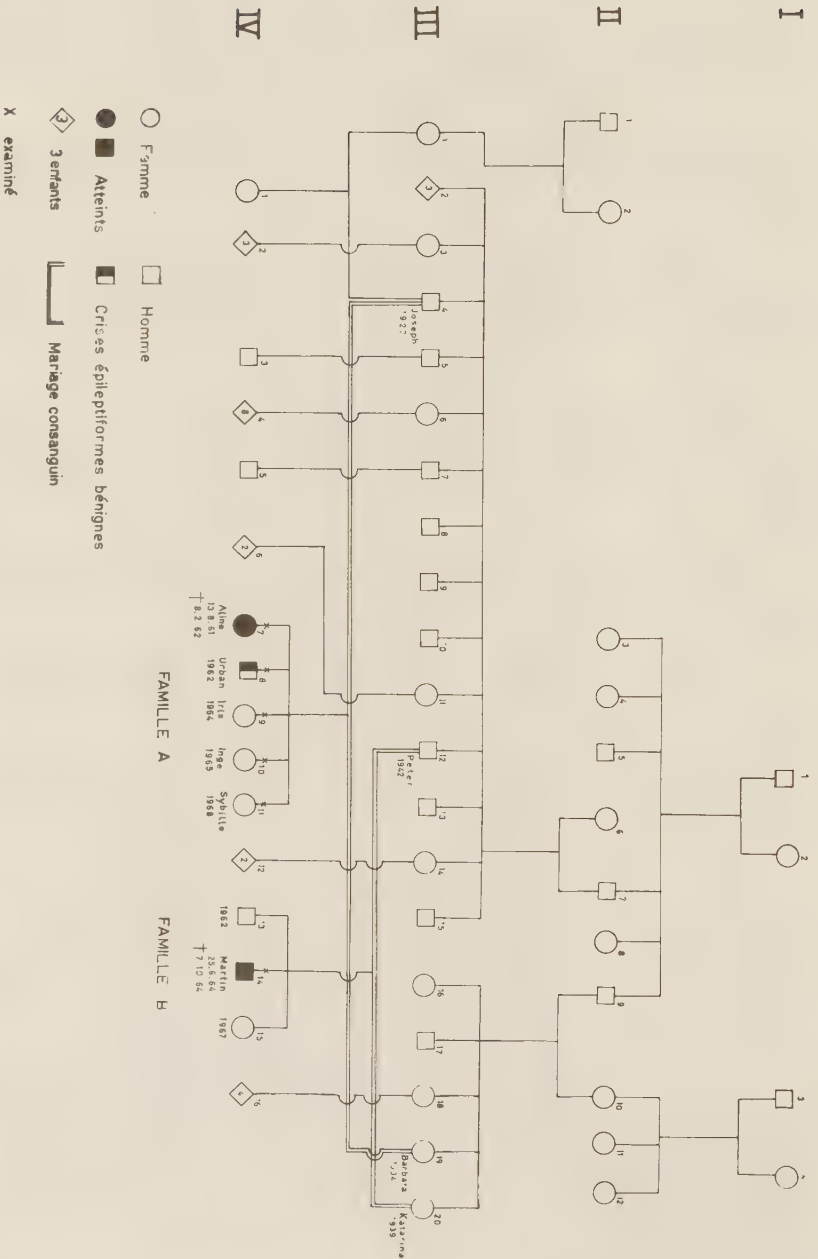
A l'âge de 11 semaines, l'enfant fut transférée à la Clinique de pédiatrie de Genève (Prof. F. Bamatter).

Status (28.10.1961). — Enfant de 2 mois et demi en assez bon état général, présentant un grand retard psychomoteur. Poids : 4 500 g (percentile 25). Taille : 53 cm (au-dessous du percentile 3).

Crâne dolichocéphale avec front bombé; fontanelles ouvertes, légèrement enfoncées. Exophtalmie bilatérale et hétérochromie de l'iris droit. Membres supérieurs : hypertonicité avec hyperréflexie; membres inférieurs : tonus normal, réflexes tendineux faibles et symétriques; réflexes cutanés plantaires douteux. Réflexes archaïques absents.

Examens complémentaires : globules rouges 3 700 000, hémoglobine 9,5 g/100 ml, hématocrite 32, globules blancs 12 200 avec répartition normale. Calcémie et glycémie normales. EEG : tracé de sommeil tout à fait pathologique avec décharges de pointes lentes et d'ondes lentes assez monomorphes, survenant de façon diffuse et parfois asynchrones sur les deux hémisphères.

Le fond d'oeil était normal.



ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE M^c. (ORIGINE: ALBEN, VS)

Figure 2 : Arbre généalogique de la famille M^c, atteinte d'encéphalopathie épileptogène infantile.

La ponction-biopsie de la moelle osseuse ne montra pas de cellules de thésaurismose.

Catamnèse. — Le traitement anticonvulsif fut poursuivi; toutefois, les crises s'installèrent de façon presque continue, débutant généralement à droite et intéressant les quatre membres, ainsi que la tête, qui étaient mis en flexion.

A l'âge de 12 semaines, l'enfant avait un poids de 4 550 g (percentile 10), une taille de 53 cm (au-dessous du percentile 3) et un périmètre crânien de 36 cm (microcéphale).

Le développement psychomoteur était nul. Il existait des réflexes aberrants du type extrapyramidal et les réflexes rotuliens donnaient un triple retrait. Le tonus était variable, tantôt augmenté, tantôt diminué. En dehors des spasmes soit en flexion soit en extension, on observait des myoclonies de siège variable.

A l'occasion d'une encéphalographie gazeuse pratiquée quelques jours plus tard, on examina le liquide céphalo-rachidien, qui était clair, avec 280 mg/l d'albumines, 30 mg/100 ml de sucre, 700 mg/100 ml de chlorures. Quant à l'encéphalographie gazeuse, elle ne montra aucune modification pathologique.

Une nouvelle cure d'ACTH (40 U/jour pendant 10 jours) n'améliora guère l'état clinique de l'enfant. Elle perdit du poids, présenta des diarrhées et un épisode fébrile passager. Les convulsions semblaient moins fréquentes, mais augmentèrent dès l'arrêt de l'ACTH.

L'enfant fut trouvée morte dans son lit le 8.2.1962, à l'âge de 6 mois.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE DU CERVEAU

1. *Examen macroscopique* (Institut de pathologie, Genève, prof. E. Ruthishauser†). - Petit cerveau de dolichocéphale, pesant 459 g, sans anomalie des nerfs crâniens. Méninges de la base un peu fibreuses, non hyperémiées. Artères sans particularité. Le dessin des circonvolutions est normal, il n'y a ni aplatissement ni atrophie. Dans la région pariétale gauche, un peu en avant de la pariéto-occipitale, on note un certain nombre de petites taches blanchâtres. A la face interne, la commissure grise est assez épaisse, alors que la blanche est très petite. Le corps calleux est atrophié dans sa partie postérieure. Cervelet symétrique, assez massif. Vermis sans particularité. Aqueduc perméable, IVème ventricule lisse. Pédoncules cérébelleux symétriques.

Hémisphère gauche : pas de différence de couleur bien appréciable entre l'écorce et la substance blanche. La capsule blanche interne est assez bien myélinisée. Les ventricules ne sont pas dilatés, les radiations optiques ne semblent pas bien myélinisées. Hémisphère droit : la capsule blanche interne est seule myélinisée dans le lobe frontal; on ne note pas de lésion cicatricielle dans l'écorce. Ventricule à peine dilaté. Poids de l'hémisphère 189 g.

2. *Examen microscopique* (Service de neuro-pathologie, Genève; prof. E. Wildi). — Degré normal de myélinisation (Figure 4). Eclaircissement modéré et diffus de l'écorce, prédominant dans la

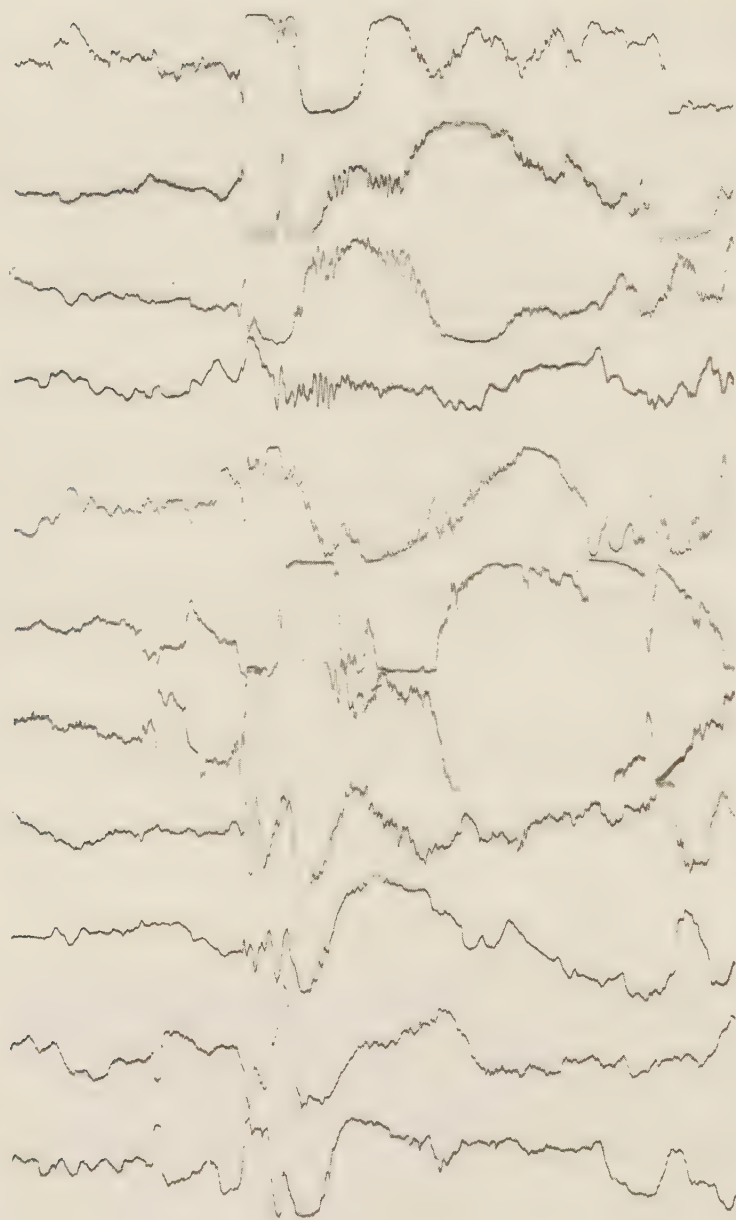


Figure 3 a : Cas 1. EEG d'Aline Mé. (Dr A. Beaumanoir)

Aline, âgée d'un mois. Tracé de sommeil. Asymétrie entre les deux hémisphères. Activités moins bien structurées à l'hémisphère gauche. Tracé de l'hémisphère droit normal.

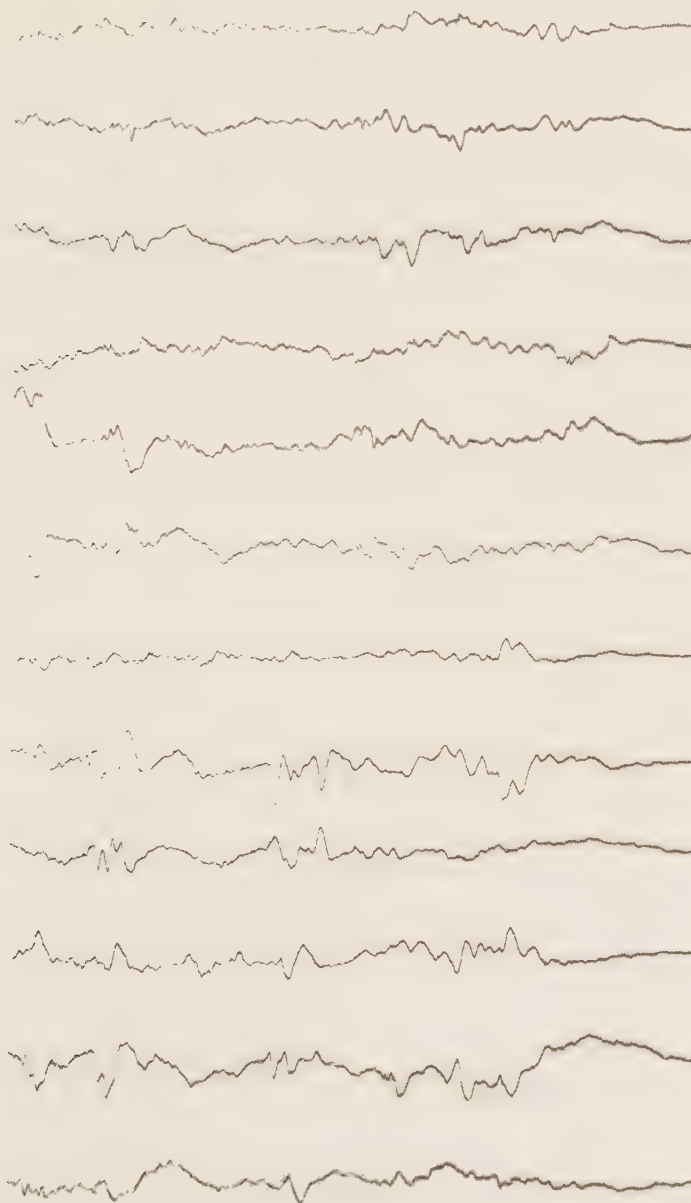


Figure 3 b : Cas 1. EEG d'Aline Mé. (Dr A. Beaumanoir)

Aline, âgée d'un mois. Tracé de sommeil. Asymétrie entre les deux hémisphères. Activités moins bien structurées à l'hémisphère gauche. Tracé de l'hémisphère droit normal.

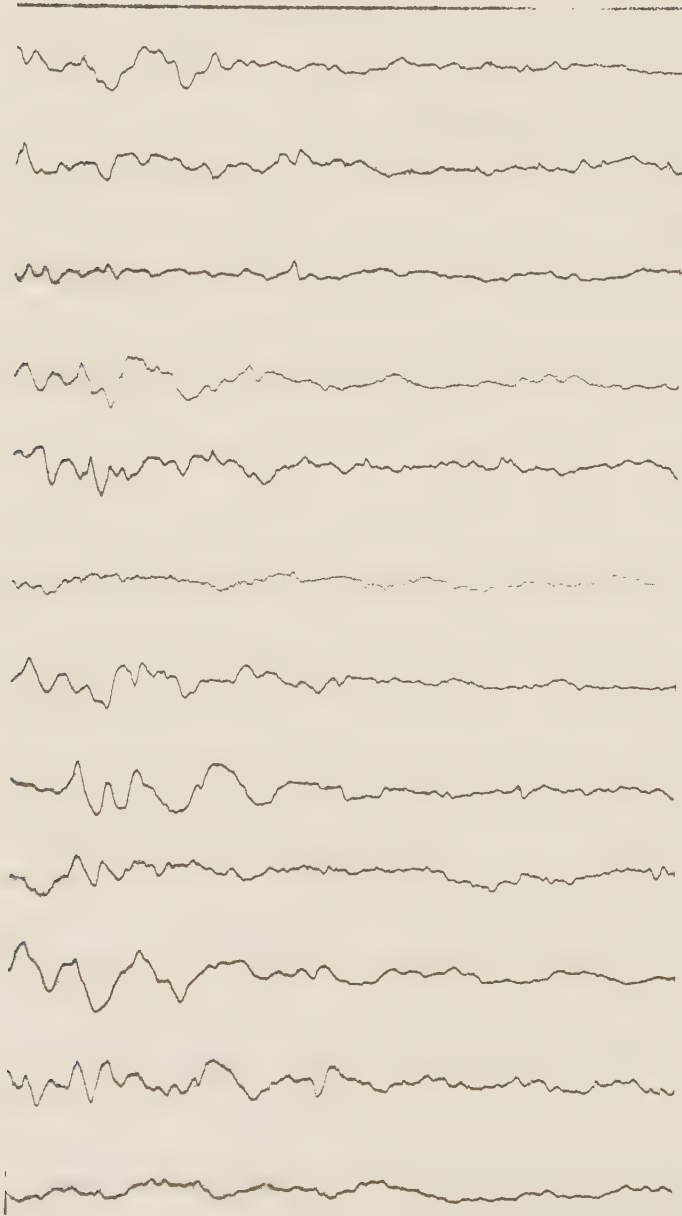


Figure 3 c : Aline, âgée d'un mois et demi. EEG après la cure de ACTH. Persistance de l'asymétrie. Activités de moins grande amplitude. Apparition d'anomalies lentes frontales droites.

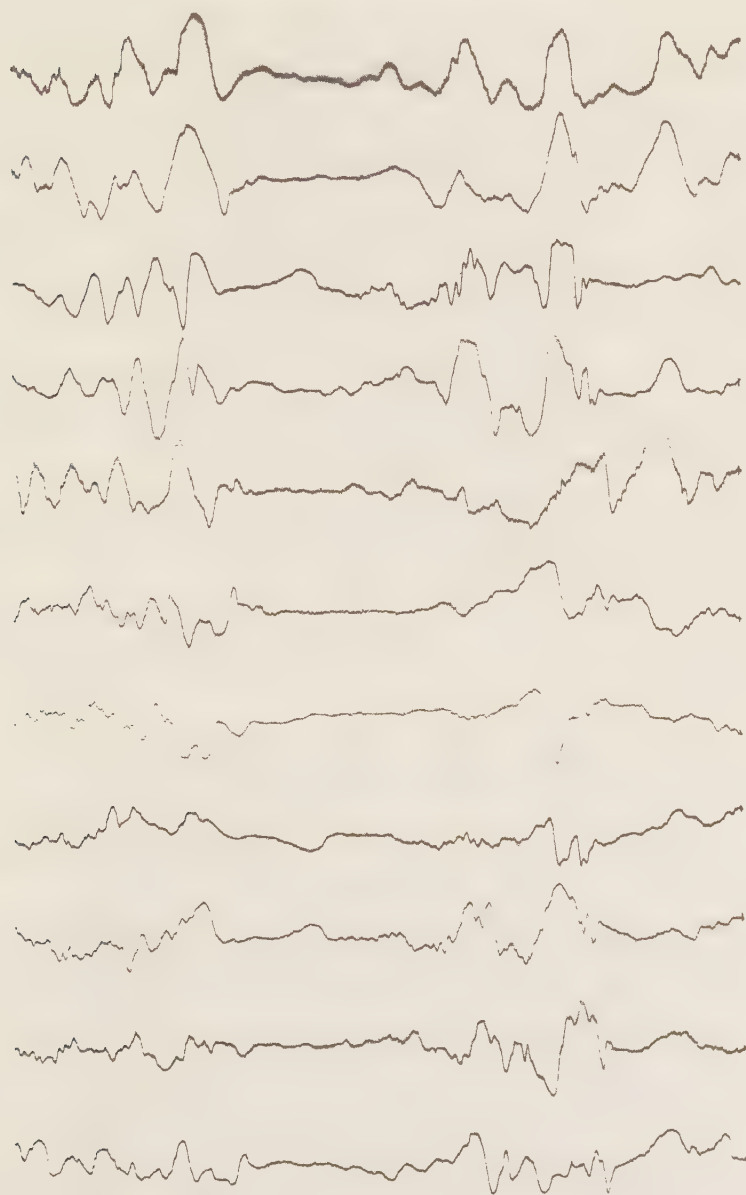


Figure 3 d : Aline, âgée de deux mois. Persistance de l'asymétrie. Présence de quelques pointes isolées, extrêmement lentes.

couche III, où l'on voit de nombreuses neuronophagies disposées un peu irrégulièrement (Figures 5 et 6). Altérations artérielles sous forme d'incrustations de la lame élastique interne (Figure 7). Thrombose veineuse méningée, non inflammatoire, organisée (Figure 8).

Diagnostic : raréfaction cellulaire et neuronophagies abondantes dans la couche III de l'écorce cérébrale. Accessoirement, quelques thromboses pariétales veineuses et incrustations de quelques lames élastiques internes d'artérioles dans les méninges.

Résumé. — Fillette née de parents originaires d'un isolat valaisan et cousins au 1^{er} degré. Naissance en céphalique une semaine avant terme; asphyxie bleue. Convulsions répétées, parfois latéralisées à droite, tantôt en flexion, tantôt en extension. Développement psychomoteur nul.

EEG : tracés asymétriques avec images rappelant l'hypsarythmie. Autres examens paracliniques normaux. Evolution fatale malgré un traitement par ACTH et barbituriques.

Diagnostic : encéphalopathie débutant immédiatement après la naissance, caractérisée par des spasmes, un EEG asymétrique entre les hémisphères et une mort précoce à 6 mois.

Examen anatomo-pathologique du cerveau : raréfaction cellulaire et neuronophagie abondante dans la couche III de l'écorce cérébrale.

Cas 2. Mé. Martin (IV/14, né le 25.6.1964, décédé le 7.10.1964), cousin germain du cas 1 (voir arbre généalogique, figure 2).

Anamnèse personnelle. — Deuxième enfant de parents jeunes (père 24 ans, mère 25 ans), cousins au 1^{er} degré.

Accouchement facile, sans signe de souffrance foetale, sans traumatismes obstétricaux. Naissance en céphalique à la 41^{ème} semaine. Liquide amniotique clair, peu abondant. Délivrance selon Beuadeloque; placenta fibreux, friable, assez nettement stasié, présentant quelques petits infarctus blancs marginaux.

Poids de naissance : 3 500 g; taille : 51 cm; périmètre crânien : 33 cm; score d'Apgar : 10.

Peu de temps après la naissance, l'enfant présenta une crise d'apnée avec cyanose et convulsions à petites secousses tonico-cloniques.

Le status clinique révéla l'existence d'un souffle systolo-diastolique au 2-3^{ème} espace intercostal gauche, qui disparut les jours suivants. Le tonus musculaire était variable et, parmi les réflexes archaïques, seul le grasping était présent.

La glycémie et la calcémie étaient normales. Une ponction lombaire montra un liquide rose avec 4 000 hématies par mm³ (ponction traumatique), et une réaction de Pandy +++.

En raison des convulsions, l'enfant reçut un traitement à base de barbituriques par voie rectale et parentérale.



Figure 4 : Cas 1 (Aline Mé.). Examen microscopique du cerveau (Prof. E. Wildi). Celloïdine-Weigert. G x 1. Myélinisation des radiations optiques et de la partie supéro-interne de l'hémisphère (région centrale de l'axe blanc).

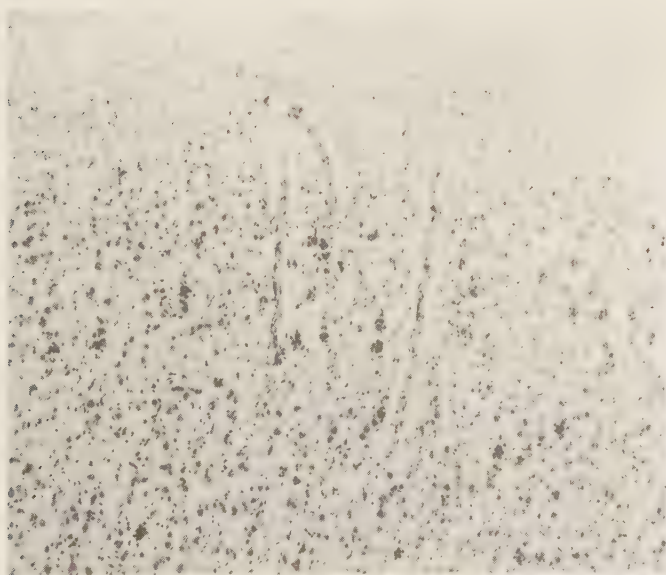


Figure 5 : Même cas. Celloïdine, Nissl. G x 72. Ecorce cérébrale : neuronophagies multiples, principalement dans la couche III. Intégrité vasculaire.

Evolution. — Les jours suivants, le bébé fit, à plusieurs reprises, des crises tonico-cloniques généralisées, de durée variable. L'examen neurologique en dehors des crises montra un tonus bon et des réflexes archaïques tous présents.

A l'âge d'une semaine, on assista à des crises convulsives sous forme de contractions musculaires brusques, en flexion, de brève durée (quelques secondes), intéressant la tête, le tronc, les membres, et survenant en salve. Ces crises s'amendaient spontanément en une demi-heure; elles étaient très évocatrices du syndrome de West.

A cette date, la radiographie du crâne et le fond d'oeil étaient normaux.

Le glucose sanguin était à 103 mg/100 ml, la calcémie à 5 méq/l, la natrémie à 138 méq/l, le chlore à 111 méq/l et le CO₂ à 18,2 méq/l.

Un électroencéphalogramme (Figure 9 a), pratiqué sans prémédication, montra un tracé caractérisé par des activités fondamentales de faible amplitude, assez bien structurées, compte tenu de l'âge. Il existait cependant une asymétrie visible, surtout au moment de la réactivité, dans les territoires antérieurs et temporaux de l'hémisphère gauche. Malgré un traitement anticonvulsif, les crises se répètent plusieurs fois par jour.

L'électrophorèse à haute tension de l'urine révéla une répartition et une quantité normales d'acides aminés. La glycémie fractionnée donna des résultats normaux.

L'enfant fut traité par de fortes doses de phénobarbital et par une cure d'ACTH à raison de 40 U/jour pendant 10 jours. L'état clinique ne s'améliora guère. L'EEG après la cure présentait des anomalies à forme de pointes temporales gauches (Figure 9 b).

A l'âge de deux mois, l'enfant fut transféré à la Clinique de pédiatrie de Genève (Prof. F. Bamatter).

Status (25.8.1964). — Enfant de 2 mois, sans développement psychomoteur, alors que l'état nutritionnel est assez bon. Poids : 5 600 g (percentile 97). Taille : 62 cm (au-dessus du percentile 97). Périmètre crânien : 38 cm (percentile 10).

Pendant son séjour à la Clinique de pédiatrie, malgré une thérapie continue (Luminalette et Antisacer), l'enfant présenta journellement des crises convulsives subintrantes.

Une formule sanguine donna 9 400 leucocytes avec une répartition normale; de même, l'analyse des urines était sans particularité. L'état clinique resta stationnaire jusqu'à l'âge de 3 mois et une semaine; on remarqua alors que l'enfant prenait du poids d'une manière considérable et qu'il présentait une hépatomégalie; la tension artérielle était de 85/50 et, à l'auscultation, on entendait un dédoublement espacé du 2ème bruit cardiaque.

L'enfant décéda brusquement en insuffisance cardiaque aiguë à l'âge de 3 mois et demi (7.10.1964).

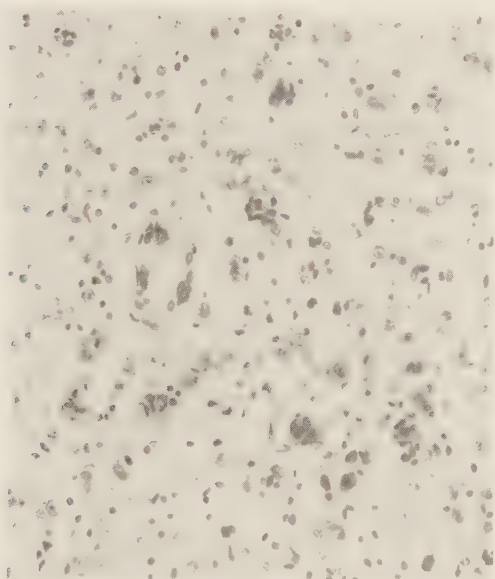


Figure 6 : Cas 1. Celloïdine, Nissl. G x 180. Détail de plusieurs neuronophagies. Astrocytose assez importante. Tuméfaction des noyaux endothéliaux d'une veinule.



Figure 7 : Même cas. Celloïdine, Nissl. G x 130. Sillon méningé : incrustations basophiles appliquées à la lame élastique interne d'une artériole. Quelques cellules du type Cajal dans la couche I (au-dessous de l'artère).

Examen anatomo-pathologique. — (Institut de pathologie, Genève, Prof. E. Rutishauser). — Dilatation cardiaque droite avec dilatation de l'artère pulmonaire. Hypertrophie du ventricule gauche. Oedème et ischémie pulmonaires. Persistance des lobulations foetales sous-pleurales. Splanchnostase importante avec oedème, hépatomégalie, hydrocèle droit.

1. *Examen macroscopique du cerveau.* — Petit cerveau de 440 g, de consistance ferme. Méninges fines, sans hyperémie. Nerfs crâniens de la base et artères sans particularité. Cervelet symétrique. Aqueduc perméable. Mésencéphale sans particularité. Quatrième ventricule non dilaté. Face interne : agénésie de la commissure grise.

Trou de Monroe gauche perméable, droit cicatriciel. Ventricules non dilatés. Dans les deux hémisphères, myélinisation déjà bien visible de la capsule blanche interne. Aucun foyer macroscopique.

2. *Examen microscopique* (Service de neuro-pathologie, Genève; Prof. E. Wildi). — Degré normal de myélinisation (Figure 10). Intégrité vasculaire. Rares cicatrices corticales miliaries de ramollissement dans la corne d'Ammon et à la face interne de la circonvolution F₁ (Figure 11).

Diagnostic : cicatrices microscopiques de ramollissements corticaux (corne d'Ammon, circonvolution frontale interne).

Résumé. — Garçon né de parents cousins germains. Naissance en céphalique, une semaine après terme. Dès la naissance, convulsions généralisées, parfois du type spasmes en flexion. Tonus musculaire variable. Développement psychomoteur nul. *EEG* : tracé asymétrique et pointes temporales gauches. Autres examens paracliniques normaux. Evolution rapidement fatale malgré un traitement par ACTH et barbituriques. Décès en insuffisance cardiaque aiguë à 3 mois et demi. Examen anatomo-pathologique du cerveau : cicatrices microscopiques de ramollissements corticaux.

Diagnostic : encéphalopathie épileptogène précoce à évolution rapidement fatale. Tableau clinique superposable à celui de sa cousine Aline (cas 1).

Cas 3. Me. Urban (IV/8, né le 9.7.1962), frère de la probante (cas 1).

Anamnèse personnelle. — Deuxième enfant de parents jeunes, cousins germains (III/4 et III/19).

Accouchement rapide, sans signes de souffrance foetale, sans traumatisme obstétrical. Naissance en céphalique 3 semaines avant terme.

Poids de naissance : 2 850 g; taille : 48 cm; le bébé cria immédiatement, il ne présentait aucune anomalie congénitale.

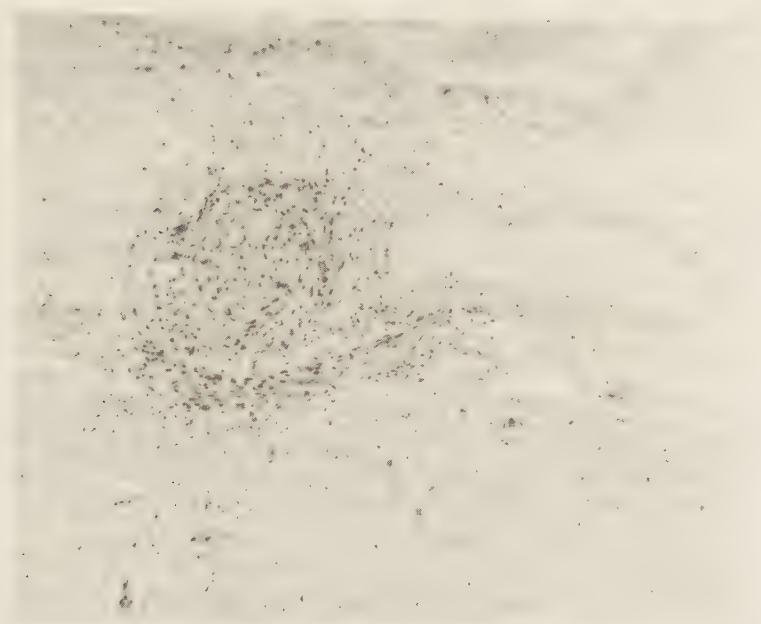


Figure 8 : Cas 1. Waelcke-Safran de Masson. G x 72. Sillon méningé : thrombose veinulaire organisée.

Evolution. — Trois semaines après la naissance, l'enfant présentait un ictère léger, qui dura quelques jours et disparut spontanément. Le développement staturo-pondéral et psychomoteur fut normal.

Après avoir été propre depuis l'âge de 2 ans, l'enfant recommença à salir ses culottes à l'âge de 2 ans et 5 mois.

A cette époque il eut, dans un intervalle de deux semaines, *deux crises convulsives avec révulsion des yeux, cyanose, respiration bruyante, vomissements et fatigue post-critique*. Il fut alors admis à la Clinique de pédiatrie de Genève.

Status (12.1.1965). — Garçon de 2 ans et 6 mois en bon état général, plutôt nerveux. Taille : 93 cm (percentile 50). Poids : 11,900 kg (au-dessous du percentile 3). Périmètre crânien : 49 cm (dans les limites normales). Les status cardio-vasculaire, pulmonaire et digestif étaient normaux.

On remarqua une cryptorchidie gauche facilement réductible. Le tonus musculaire était diminué et la motricité normale. Les réflexes tendineux étaient présents et symétriques, les cutanés plantaires en flexion. Le fond d'oeil était sans particularité.

La formule sanguine, le chimisme sanguin, les examens d'urine, la glycémie fractionnée étaient tous normaux. On pratiqua une ponction lombaire qui ramena un liquide eau de roche, avec une diminution de la glycorachie à 30 mg/100 ml.

Une radiographie du crâne montra uniquement une brachycéphalie.

L'EEG était proche des limites normales, avec cependant apparition occasionnelle d'ondes survoltées, sporadiques, indice éventuel de mécanismes irritatifs généralisés d'origine sous-corticale, encore mal structurés, pouvant évoluer vers une épilepsie.

Pendant les trois mois qui suivirent, l'enfant reçut un traitement anticonvulsif de 4 x 15 mg de Luminalette par jour, durant lequel aucune crise ne se produisit; toutefois, il avait plusieurs fois par jour un regard perdu "comme s'il réfléchissait".

Des contrôles électroencéphalographiques effectués par la suite ne révélèrent rien d'anormal. Actuellement l'enfant, âgé de 10 ans, se porte bien et suit normalement l'école.

Résumé. — Deuxième enfant de parents ayant eu une fille atteinte d'encéphalopathie infantile précoce (cas 1). Ce garçon a présenté, à l'âge de 2 ans et 5 mois, deux crises convulsives avec un tracé électroencéphalographique subnormal, mais qui cessèrent définitivement après un traitement anticonvulsif de trois mois.

Diagnostic : forme abortive du syndrome d'encéphalopathie chez un porteur hétérozygote ?

Etudes électroencéphalographiques des cas 1 et 2 (Service d'EEG, Hôpital cantonal, Genève; Dr Anne Beaumanoir).

Cas 1. Mé. Aline, 13.8.1961

EEG du 14.9.1961 (Figure 3 a). — Le tracé est enregistré en état de sommeil. Il existe une asymétrie discrète, cependant certaine. Les activités de sommeil apparaissent moins bien structurées, en tout cas en ce qui concerne les activités de Spindles, au niveau de l'hémisphère gauche. Enfin, dans certaines phases d'éveil ou de sommeil type III, existent des bouffées hypersyn-

chrones d'ondes bêta s'associant parfois à des éléments rapides et généralisées à l'ensemble de l'hémisphère gauche. A droite, durant ce phénomène, qui selon la description s'accompagne parfois de mouvements cloniques, l'électroencéphalogramme est relativement normal au niveau de l'hémisphère droit. Les décharges électrographiques enregistrées pendant ces phénomènes cloniques sont en effet assez typiques de la clonie, en tout cas pas du tout similaires à ce que l'on enregistre dans les spasmes en flexion ou en extension du nourrisson.

EEG du 15.9.1961 (Figure 3 b). — Prémédication : Largactil, Dolozal, Phénergan (5 mg de chacun). Il s'agit d'un tracé de sommeil pathologique, car toutes les activités sont très asymétriques; elles sont pratiquement normales, compte tenu de la médication, au niveau de l'hémisphère droit. Par contre, à gauche, les activités sont anormales; il existe surtout des pointes pseudorhythmiques en brèves bouffées, intéressant essentiellement les territoires fronto-temporaux de cet hémisphère gauche.

EEG du 29.9.1961 (Figure 3 c). — Prémédication : Largactil, Dolozal, Phénergan (5 mg de chacun). Le tracé est normal, un peu aggravé par rapport au précédent, car toutes les activités sont de moins grande amplitude. L'asymétrie déjà signalée persiste, les activités rapides de sommeil, lorsqu'on est dans cet état, n'existent pas au niveau de l'hémisphère gauche où s'observent plutôt des ondes lentes polymorphes delta, pratiquement continues, s'associant à des pointes sporadiques lentes pariéto-temporales gauches. A noter aussi des anomalies lentes frontales droites, qui faisaient défaut sur les précédents enregistrements.

EEG du 12.10.1961 (Figure 3 d). — On ne signale pas de prémédication. Le tracé est effectué dans un état d'éveil et parfois de somnolence. Il reste asymétrique et, comme lors du premier enregistrement, il existe des bouffées hypersynchrones d'activités thêta généralisées à l'ensemble de l'hémisphère gauche avec des pointes sporadiques dans les régions temporo-pariétales de l'hémisphère gauche. A noter également quelques pointes isolées extrêmement lentes dans les régions frontales droites.

Cas 2. Mé. Martin, 25.6.1964

EEG du 6.7.1964 (Figure 9 a). — Le tracé est caractérisé par des activités fondamentales de faible amplitude, assez bien structurées spatialement, compte tenu de l'âge. On est cependant frappé par une asymétrie que l'on voit surtout au moment de la réactivité et qui porte dans les territoires antérieurs et temporaux de l'hémisphère gauche. Ceci est d'autant plus frappant que, lors du premier enregistrement fait chez Aline, on avait également cette asymétrie.

EEG du 11.8.1964 (Figure 9 b). — Le tracé fondamental est assez normal, bien qu'enregistré dans une phase de sommeil indéterminé, assez classique à l'âge de l'enfant. Il existe des anomalies à forme de pointes temporales gauches.

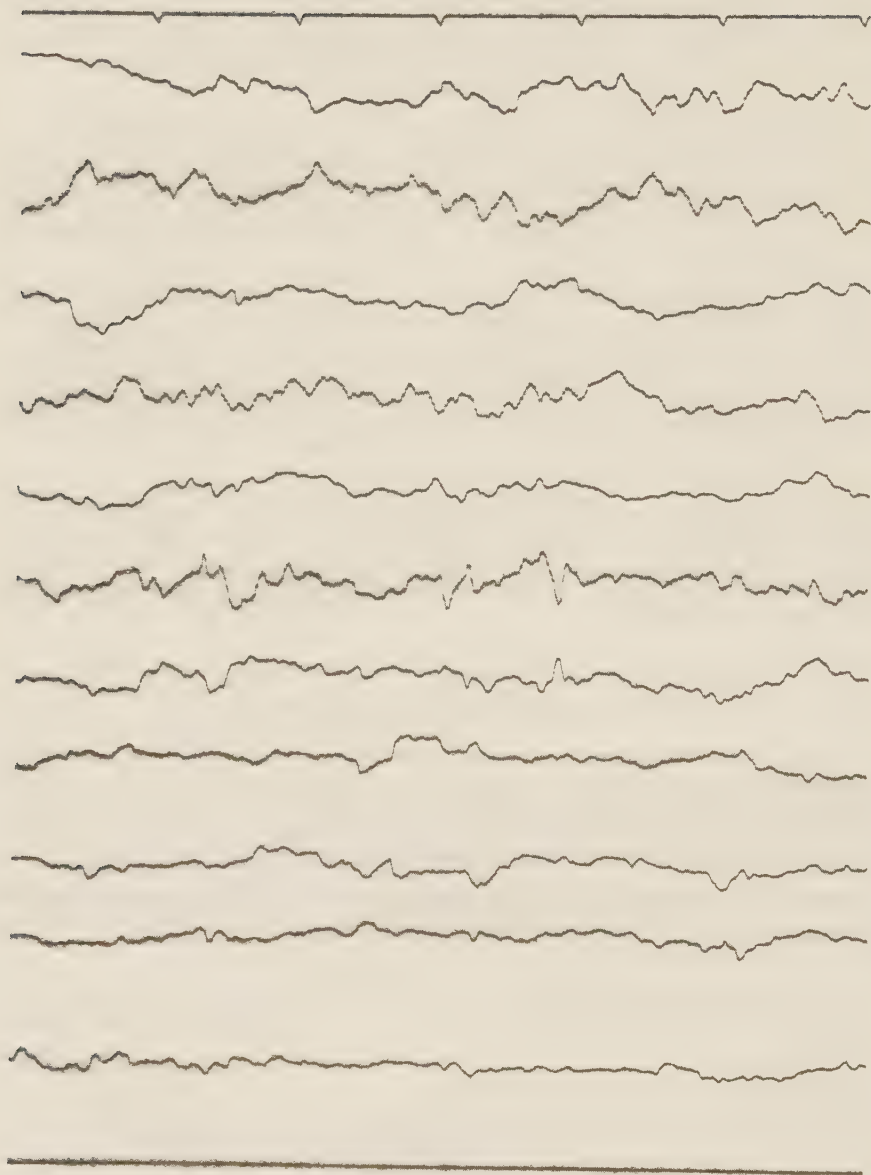


Figure 9a : Cas 2. EEG de Martin Mé. (Dr A. Beaumanoir)

Martin, âgé de 2 semaines. Activités fondamentales de faible amplitude. Il existe une asymétrie du tracé dans les territoires antérieurs et temporaux gauches.

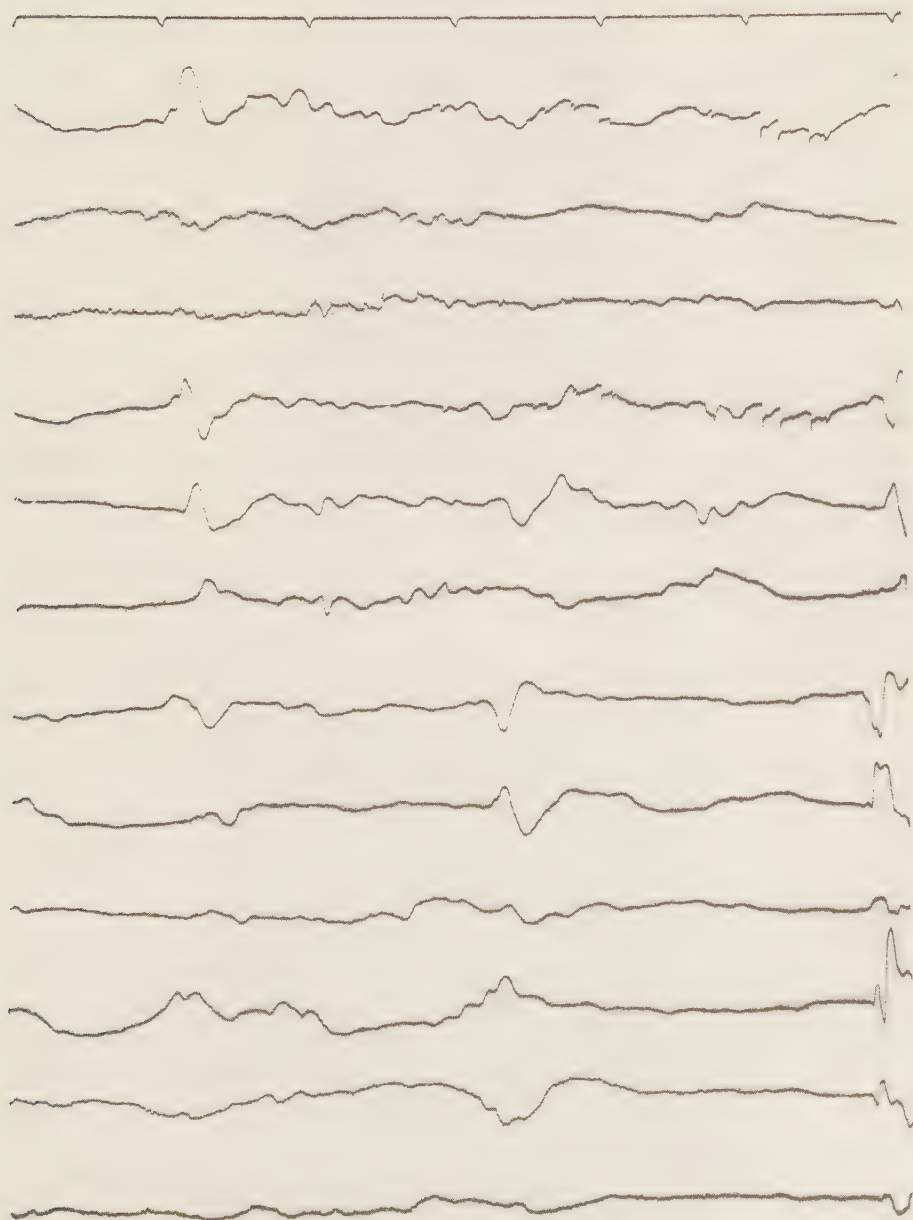


Figure 9 b : Martin, âgé de 12 semaines. Existence d'anomalies à forme de pointes temporales gauches.



Figure 10 : Cas 2 (Martin Mé.). Examen microscopique du cerveau (Prof. E. Wildi). Celloïdine-Weigert. G x 1. Région pariétale : degré normal de myélinisation.



Figure 11 : Même cas. Celloïdine, Nissl. G x 72. Ecorce cérébrale (circonvolution F1, face interne) : foyer miliaire de ramollissement organisé (couches I-II-III).

DISCUSSION

I. Symptomatologie clinique.

Nous avons vu que nos deux cas ont présenté, dès la naissance, des convulsions et des spasmes infantiles réfractaires à toute thérapie anti-convulsive ainsi qu'à l'ACTH. A ce symptôme impressionnant s'ajoutaient une absence de développement psychomoteur et des anomalies du tracé électroencéphalographique, tantôt de type épileptique, tantôt faisant penser à une hypsarythmie. La glycémie, la courbe de glycémie fractionnée, la formule sanguine, l'ionogramme sanguin et les acides aminés urinaires étaient normaux.

L'évolution dans les deux cas a été fatale : décès à 6 mois pour la probante (cas 1) et à 3 mois et demi pour son cousin (cas 2). Le tableau clinique rappelait le syndrome de West, qui associe en effet la triade classique : spasmes en flexion, détérioration psychomotrice et tracé EEG d'hypsarythmie. Il peut exister sous des formes atypiques caractérisées par l'association de deux des trois éléments du syndrome (*Buttitta et coll.*, 1970). Ainsi, pour poser le diagnostic de syndrome de West, il suffit que soient présents ou des spasmes et une détérioration psychomotrice, ou une régression psychomotrice et une hypsarythmie; en effet, les spasmes peuvent faire défaut au début et être remplacés par d'autres manifestations motrices (hypotonie, pâleur, déviation conjuguée des yeux, etc.).

L'altération de l'EEG peut être absente au début; on trouve alors des modifications focales ou multifocales, susceptibles de devenir typiques par la suite.

Sur 32 cas de spasmes infantiles, *Bower et Jeavons* (1959) ont trouvé 16 cas avec hypsarythmie typique, 15 cas avec épilepsie centrencéphalique ou focalisée, et un seul cas avec un EEG normal. D'après *Gastaut et coll.* (1964), l'hypsarythmie typique n'est présente que dans 63% des cas de spasmes infantiles. Dans une série de 176 cas, *Charlton et Mellinger* (1970) ont relevé 118 cas avec hypsarythmie, les autres présentaient un EEG anormal, mais sans hypsarythmie.

Après une phase aiguë avec période d'état épileptique de 6 à 18 mois, l'évolution se caractérise par la disparition spontanée, brusque ou progressive, des spasmes. Selon *Gibbs et coll.* (1954), les spasmes disparaissent dans 43% des cas après 4 ans, pour *Livingston et coll.* (1958) dans 99% des cas après 5 ans et, pour *Bower et Jeavons* (1959), dans 57% des cas après 3 ans et demi.

D'après *Gibbs* et coll. (1954), l'EEG évolue vers une normalisation du tracé dans 17% des cas, vers une focalisation dans 52% des cas et vers un tracé d'hypsarythmie atypique dans 31% des cas.

Le développement psychomoteur est gravement compromis; l'arriération mentale, à des degrés différents, est la règle. Sur les 22 cas de *Bower* et *Jeavons* (1959), un seul était sans séquelle psychomotrice; pour *Gibbs* et coll. (1954), 98% des patients présentaient des séquelles psychomotrices et, selon *Friedman* et *Pampiglione* (1971), 77% des malades montraient un Q.I. inférieur à 70.

Le pronostic *quo ad vitam* est moins lourd : le taux de mortalité avant 3 ans est de 13% pour *Jeavons* et *Bower* (1961), de 11% pour *Gibbs* et coll. (1954). *Livingston* et coll. (1958) trouvent un taux de mortalité de 3,7% dans les 6 premières années de vie. Dans la série de *Friedman* et *Pampiglione* (1971), la mortalité était de l'ordre de 25%, le décès survenant dans la majorité des cas avant l'âge de 3 ans.

II. Etude anatomo-pathologique.

Dans la littérature, nous avons dénombré au total 102 cas de syndrome des spasmes infantiles avec vérification anatomique (96 cas avec autopsie et 6 cas avec biopsie cérébrale). Tous ces cas sont résumés dans le tableau II. Cliniquement on peut distinguer deux groupes :

- les cas typiques (spasmes infantiles avec détérioration psychomotrice et hypersarythmie) au nombre de 77, et
- les cas atypiques (spasmes infantiles et détérioration psychomotrice sans hypersarythmie) au nombre de 25.

Nos cas se rapprochent plutôt de ce dernier groupe.

Du point de vue anatomo-pathologique, le fait le plus frappant est sans doute l'extrême polymorphisme des lésions, qui rend impossible toute corrélation anatomo-clinique.

Sur la base de la classification de *Jellinger* (1970), ces 102 cas peuvent être répartis, selon les lésions anatomiques, en 5 groupes principaux.

1. *Lésions d'origine circulatoire.* — 39 cas répondant aux images suivantes : ulégyrie (16 cas), porencéphalie (7 cas), état marbré et ulégyrie (2 cas), hématome sous-dural chronique (2 cas), lésions aiguës du bulbe (1 cas) et d'encéphalopathie post-méningitique (1 cas). On peut

insérer dans ce groupe les 10 cas d'atrophie cérébrale aspécifique (*Trojaborg et Plum*, 1960, 2 cas d'atrophie corticale; *Friedman et Pampiglione*, 1971, 8 cas).

2. *Lésions d'origine malformative.* — 27 cas comprenant 8 cas de pachygyrie, 6 de dysplasie corticale, 3 d'agyrie, 3 de microgyrie, 3 de sclérose tubéreuse, 1 de schizencéphalie, 1 de malformation des noyaux lenticulaires, 1 d'hypoplasie du cervelet et 1 cas de mégalencéphalie.

3. *Lésions d'origine métabolique.* — 21 cas, dont 5 cas de leuco-dystrophies, 3 de dégénérescence spongieuse, 3 d'épilepsie myoclonique d'Unverricht-Lundborg, 3 de lipidose, 2 de maladie de Leigh, 2 de maladie d'Alpers, 1 cas de phénylcétonurie, 1 d'atrophie cérébelleuse et 1 cas de sclérose diffuse.

4. *Lésions d'origine inflammatoire.* — 11 cas, groupant 5 cas de méningite, 4 d'encéphalite et 2 de toxoplasmose.

5. *Absence de lésions* : 4 cas.

Il ressort de cette classification que nos deux cas personnels peuvent entrer aussi bien dans le groupe 1, du fait des *lésions circulatoires* (ramollissement miliaire avec raréfaction neuronale prédominant à la couche III de l'écorce cérébrale et neuronophagie), que dans le groupe 2, en raison des *malformations cérébrales discrètes* (atrophie de la partie postérieure du corps calleux dans le cas 1; agénésie de la commissure grise dans le cas 2).

Il nous semble en effet que les lésions vasculaires, en tant que cause principale, et les anomalies morphologiques mineures, comme cause accessoire, ont préparé, chez les deux petits malades, un terrain prédisposant le cerveau à une haute vulnérabilité à l'égard de l'anoxie. *Ainsi, la fragilité cérébrale, d'une part, et l'anoxie, d'autre part, constituent vraisemblablement le substratum physiopathologique de cette encéphalopathie convulsive maligne, à allure identique chez les deux cousins.*

III. Classification nosologique et hérédité.

Il est classique de subdiviser les cas de syndrome des spasmes infantiles en deux groupes (*Jeavons et Bower*, 1964) :

- l'un symptomatique;
- l'autre cryptogénétique, comprenant des cas dont le développement a été normal jusqu'à l'apparition des spasmes et dont l'étiologie reste inconnue. Evidemment, ce dernier groupe perdra de son importance au fur et à mesure que les recherches étiologiques deviendront plus raffinées.

En 1961, *Millichamp* et coll. trouvaient, dans leur série de malades atteints du syndrome des spasmes infantiles, 43% de cas cryptogénétiques; en 1964, *Jeavons* et *Bower* en relevaient seulement 32%.

Dans la classification de l'épilepsie recommandée par la Ligue internationale contre l'Epilepsie (*Gastaut*, 1970), le syndrome des spasmes infantiles figure dans le groupe "generalized seizures, bilateral symmetrical seizures or without local onset".

Nous pensons que le syndrome des spasmes infantiles ainsi intégré parmi les syndromes épileptiques peut être classé, du point de vue génétique, de la façon suivante :

A. *Syndrome des spasmes infantiles exogènes* : expression clinique de différentes affections acquises (infectieuses, traumatiques, tumorales, etc.).

B. *Syndrome des spasmes infantiles génétiques* :

- 1) spasmes symptomatiques d'affections génétiques déterminées,
- 2) formes "sui generis", sporadiques ou familiales, d'origine vasculaire et malformative.

1. *Spasmes symptomatiques d'affections génétiques déterminées*

- a) *Malformations cérébrales* : agénésie du corps calleux (syndrome d'*Aicardi*, 1969), hydranencéphalie (*Neville*, 1972), lissencéphalie-agyrie, pachygyrie, micropolygyrie.

Le syndrome d'Aicardi mérite une discussion détaillée.

Cette nouvelle entité clinique comporte la triade suivante : syndrome de West, agénésie du corps calleux, anomalies oculaires caractéristiques; des anomalies costovertébrales y sont souvent associées. Les lésions du fond d'oeil sont pathognomoniques : il s'agit de lacunes chorio-rétiniennes arrondies ou ovalaires, à bord toujours régulier, de taille variable, localisées de préférence aux pôles postérieurs et entourant la papille de façon irrégulière. Ces lésions sont toujours bilatérales.

Le syndrome d'Aicardi a été observé uniquement chez des nourrissons de sexe féminin, ce qui fait penser à une hérédité hologynique. Toutefois, la normalité du sex ratio dans les fratries et l'absence de cas familiaux parlent contre cette forme de transmission héréditaire. Aucune anomalie chromosomique n'a été décelée dans les 5 caryotypes étudiés (*Aicardi* et coll., 1969; *Rousselle* et *Fontaine*, 1971; *Jennifer* et *Bower*, 1972). Il n'a pas été possible d'établir un facteur étiologique; en particulier, le dye-test pour la toxoplasmose a toujours été négatif. On ne dispose d'aucune vérification anatomique de ce syndrome.

- b) *Troubles métaboliques* : leucodystrophies (Bignami et coll., 1966), lipidoses (Harris et Pampiglione, 1962), maladie de Leigh (Kamoshita et coll., 1970), maladie d'Alpers (Laurence et coll., 1968), phénylcétonurie (Low et coll., 1957), épilepsie myoclonique d'Unverricht-Lundborg (Dumermuth, 1960).
- c) *Phacomatoses* : sclérose tubéreuse de Bourneville (Chao, 1959).
- d) *Aberrations chromosomiques* : trisomie 21 (Buttitta et coll., 1970).
- e) *Cas familiaux*.

Les publications de cas familiaux de syndrome des spasmes infantiles sont rares. Zellweger et Hess (1950) furent les premiers à rapporter les observations de 5 enfants, issus de deux familles, atteints de secousses, de tics de Salaam et de nutation. Dans la première famille, les parents, cousins au 4ème degré, ont eu 6 enfants (3 garçons et 3 filles). Les 3 garçons ont présenté, dans la première année de vie, des convulsions suivies d'idiotie complète chez les deux premiers, avec décès à 5 ans chez l'aîné. On ne connaît pas l'évolution du troisième enfant qui, au moment de l'examen, était âgé de 7 mois. La pneumoencéphalographie montra, chez les trois enfants, une hydrocéphalie. L'EEG révéla, chez le deuxième, une épilepsie fronto-pariétale droite et, chez le troisième, des potentiels épileptiques généralisés.

Dans la seconde famille, les parents non consanguins avaient deux fillettes, qui ont présenté le syndrome de tics de Salaam à l'âge de 6 et 7 mois respectivement. L'affection a évolué vers l'idiotie, puis vers la mort à 16 mois et à 2 ans et demi. La pneumoencéphalographie montra, chez le premier enfant, une dilatation des cornes antérieures. Chez le deuxième, le pneumoencéphalogramme était normal et l'EEG permit de constater des activités épileptiques généralisées.

Dans aucun des cas, l'examen anatomo-pathologique n'a été pratiqué.

Trojaborg et Plum (1960), dans leur série de 30 cas, ont trouvé une observation familiale : deux frères et une soeur. Ces auteurs mentionnent uniquement, au point de vue anamnèse familiale, que l'EEG des parents était normal.

Willi et Bischoff (1961) ont rapporté les cas de 3 enfants de parents non consanguins ayant présenté dès la naissance un syndrome aigu et fatal (décès à 3 mois, 1 mois et 3 mois et demi), associant des myoclo-

nies, des épisodes d'apnée, une déficience de la thermorégulation et une hypsarythmie. L'étude anatomo-pathologique de ces cas a révélé une leucoencéphalopathie dégénérative.

L'observation de *Cotte-Rittaud et Delafin* (1965) portait sur un frère et une soeur de parents non consanguins, atteints vers l'âge de 5 mois d'un syndrome des spasmes infantiles avec hypsarythmie typique. La guérison est survenue rapidement sous traitement à l'ACTH et il n'y a eu aucune séquelle psychomotrice.

Jeavons et Bower (1964) signalent une famille dans laquelle des parents consanguins (cousins au deuxième degré) ont eu deux garçons ayant souffert, à l'âge de 4 mois, de spasmes infantiles suivis d'un important retard psychomoteur. L'EEG montrait chez le premier une épilepsie, chez le deuxième une hypsarythmie. Le décès est survenu à 18 mois et 6 mois, respectivement. Les études anatomo-pathologiques ont mis en évidence, chez le premier enfant, des lésions d'origine vasculaire et, chez le deuxième, des lésions d'origine inflammatoire. Le premier enfant présentait en outre un trouble du métabolisme du tryptophane.

Dans la famille de *Bignami et coll.* (1966), deux soeurs d'une fratrie de 3 enfants ont manifesté, dès l'âge de 9 et 11 mois, un syndrome des spasmes infantiles avec hypsarythmie et détérioration psychomotrice rapide. Le décès est survenu à 18 et 13 mois, respectivement. Les études anatomo-pathologiques ont révélé l'existence d'une leucodystrophie sudanophile. L'anamnèse familiale était négative et les parents n'étaient pas consanguins.

2. *Formes "sui generis", sporadiques ou familiales, d'origine vasculaire et malformative.*

Dans cette catégorie, nous proposons de classer les syndromes de spasmes infantiles, typiques ou atypiques, ne correspondant à aucune des entités cliniques déjà connues, et transmis selon le mode autosomique récessif.

a) *Encéphalopathie épileptogène infantile précoce, à transmission récessive.*

Nos cas font partie de ce groupe et sont caractérisés par la symptomatologie suivante :

- début précoce (néonatal);
- spasmes infantiles et convulsions, absence de développement psychomoteur, anomalies électroencéphalographiques;
- absence de réaction aux traitements;
- évolution rapidement fatale;
- au niveau cortical, altérations anatomiques peu spécifiques, mais troubles vasculaires importants;
- transmission typique d'un gène récessif autosomique, avec manifestation familiale pouvant être favorisée par une consanguinité des parents.

Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé de cas semblables aux nôtres. Les cas familiaux de spasmes infantiles suffisamment documentés et vérifiés anatomiquement se rattachent plutôt aux leucodystrophies, à la maladie de Leigh et à l'épilepsie myoclinique d'Unverricht-Lundborg. C'est pourquoi il nous semble justifié d'isoler les observations présentées ici dans un groupe nosologique particulier.

R É S U M É

Nous avons étudié deux familles étroitement liées, avec consanguinité des parents, dans lesquelles un garçon et une fille ont présenté, à l'âge de 2 mois, une encéphalopathie épileptogène rapidement fatale, pouvant entrer dans le cadre du syndrome de West atypique. La vérification anatomique des deux cas a montré des lésions corticales non spécifiques sous forme de raréfaction neuronale, de neuronophagie et de ramollissements miliaires, ainsi que des malformations cérébrales discrètes (atrophie de la partie postérieure du corps calleux et agénésie de la commissure grise).

En passant en revue la littérature des cas familiaux et vérifiés anatomiquement de syndrome des spasmes infantiles, nous avons pu nous convaincre de l'autonomie clinique, génétique et anatomo-pathologique de cette affection que nous suggérons d'appeler : *encéphalopathie épileptogène infantile familiale*.

Une classification génétique des spasmes infantiles est proposée.

SUMMARY

The author describes two narrowly related families with consanguinity of the parents. In each of these families a child manifested at the age of 2 months an epileptogenic encephalopathy of rapidly fatal evolution, which was considered as an atypical West syndrome. The post-mortem examination showed in both cases non-specific cortical lesions, in form of neuronal rarefaction, neuronophagy and miliar softening areas, as well as discreet cerebral malformations (atrophy of the posterior part of the corpus callosum and agenesis of the grey commissure).

In reviewing the published cases of familial infantile spasms we came to the conclusion that we are dealing in our family with a clinically, genetically and anatomically independent entity, for which we propose the term : *infantile familial epileptogenic encephalopathy*.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser beschreibt zwei genealogisch eng miteinander verbundene Familien mit elterlicher Blutsverwandtschaft. Je ein Kind aus diesen Geschwisterschaften manifestierte im zweiten Lebensmonat eine epileptogene, fatal verlaufende Enzephalopathie, die als atypisches West-Syndrom aufgefasst wurde. Pathologisch-anatomisch fanden sich in beiden Fällen nicht-spezifische kortikale Läsionen in Form von neuronaler Rarefaktion, Neurophagie und miliaren Erweichungsherden, ferner diskrete zerebrale Missbildungen (Atrophie des hinteren Teils des Balkens und Agenesie der grauen Kommissur).

Bei der Durchsicht der Fälle in der Literatur von familiär auftretenden, autoptisch verifizierten infantilen Spasmen konnten wir uns von der klinischen, genetischen und anatomo-pathologischen Autonomie dieser Affektion überzeugen. Wir schlagen vor, dieses Krankheitsbild als *infantile, familiäre, epileptogene Enzephalopathie* zu bezeichnen.

Tableau I : SYMPTOMATOLOGIE COMPARÉE DES DEUX CAS OBSERVÉS

	Cas 1 (IV/7)	Cas 2 IV/14)
Sexe	Féminin	Masculin
Anamnèse familiale	Consanguinité des parents (cousins germains)	Consanguinité des parents (cousins germains)
Anamnèse périnatale	Asphyxie bleue	---
Age de début	1/2 heure après la naissance	1/2 heure après la naissance
Spasmes	+++ +	+++ +
Microcéphalie	Nul	Nul
Développement psychomoteur	Asymétrie entre les hémisphères	Asymétrie entre les hémisphères
EEG	Normaux	Normaux
Examens complémentaires	Sans effet	Sans effet
ACTH	Sans effet	Sans effet
Anticonvulsifs	6 mois	3 mois et 1/2
Age de décès	Raréfaction cellulaire et neuronophagie dans la couche III de l'écorce cérébrale; quelques thromboses veineuses et incrustations de lames élastiques internes artérielles dans les les méninges.	Rares cicatrices corticales miliaires de ramollissement dans la corne d'Ammon et à la face interne de la circonvolution F ₁ .
Examen anatomo-pathologique		

Tableau II : CARACTÉRISTIQUES DE 102 CAS DE SYNDROME DES SPASMES INFANTILES
VÉRIFIÉS ANATOMIQUEMENT

<i>Auteur</i>	<i>Cas</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age de début</i>	<i>Age de décès</i>	<i>Spasmes infantiles</i>	<i>EEG</i>	<i>Anamnèse familiale</i>	<i>Diagnostic anatomo-pathologique</i>
Finkelstein, 1924	1	*	*	*	+	*	*	Hypoplasie du cervelet
Wenderowich, 1934	2	*	*	*	+	*	*	Méningite syphilitique
Yakovlev, 1946	1	*	*	*	+	*	*	Pachygyrie
Morse, 1949	1	m	16m	21m	+	*	-	Schizencéphalie
	1	f	6a	7a	+	Anormal	+	Epilepsie myoclonique héréd.
	2	m	2a1/2	8a	+	Anormal	+	Epilepsie myoclonique héréd.
Kramer, 1953	1	f	4m	4a 4m	+	*	-	Maladie d'Alpers
Janz, 1955	1	*	*	*	+	*	*	Hématome sous-dural chronique
Crome, 1956	1	f	1m	15m	+	*	-	Pachygyrie
	2	f	3m	5a 7m	+	Anormal	-	Pachygyrie
Richter, 1957	1	m	8m	13m	+	*	-	Maladie de Leigh
Druckmann, 1959	1	*	*	*	+	-	-	Pachygyrie
Bamberger, 1959	1	*	4m	1a	+	Hypsa	-	Micropolygyrie
Kellaway, 1959	1	*	*	*	+	Hypsa	*	Polyporencéphalie
	2	*	*	*	+	Hypsa	*	Encéphalite
Poser, 1960	1	m	3m	7m	+	-	*	Dégénérescence spongieuse
	2	f	2j	20m	+	Foyers	-	Dégénérescence spongieuse
	3	f	1j	25m	+	*	-	Dégénérescence spongieuse
Dumermuth, 1960	1	*	*	*	+	Hypsa	-	Toxoplasmose

Trojaborg, 1960	3	m	2m	2a	+	Hypsa	—	Polyporencéphalie
	4	m	1m	8m	+	Hypsa	.	Dysplasie corticale
	5	m	5m	8m	+	Hypsa	—	Dysplasie corticale
	6	m	6m	2a 5m	+	Hypsa	—	Dysplasie corticale
	1	*	*	*	+	Hypsa	*	Porencéphalie
	2	*	*	*	+	Hypsa	*	Porencéphalie
Willi, 1961	3	*	*	*	+	Hypsa	*	Atrophie corticale
	4	*	*	*	+	Hypsa	*	Atrophie corticale
	1	f	1j	3m	+	Hypsa	+	Leucodystrophie
	2	f	1j	1m	+	Hypsa	+	Leucodystrophie
Paludan, 1961 Harris, 1962	3	m	1j	2ml/2	+	Hypsa	+	Leucodystrophie
	1	f	1j	17m	+	Hypsa	—	Polyporencéphalie
	1	*	*	*	+	Hypsa	*	Agyrie
	2	*	*	*	+	Hypsa	*	Porencéphalie
Martin, 1962 Millichamp, 1962 Sinton, 1962 Pfeiffer, 1963	3	*	*	*	+	Hypsa	*	Lipidose } Biopsie
	4	*	*	*	+	Hypsa	*	Lipidose }
	1	m	1j	10m	+	Hypsa	—	Ulégryrie
	1	f	*	9a	+	Hypsa	*	Sclérose tubéreuse
	1	m	3m	1a	+	Hypsa	*	Status marmoratus et ulégryrie
	1	*	8m	2a 9m	+	*	—	Ulégryrie. Etat marbré
	2	*	2a	12a	+	*	Père : épil.	Atrophie cérébelleuse
	3	*	*	9a	+	*	—	Ulégryrie
	4	*	*	1a	+	*	—	Ulégryrie
	5	*	8a1/2	9a	+	*	—	Encéphalite
* non signalé par l'auteur.	6	*	*	*	+	*	—	Mégalencéphalie
	7	*	*	*	+	*	—	Nihil

Tableau II : CARACTÉRISTIQUES DE 102 CAS DE SYNDROME DES SPASMES INFANTILES VÉRIFIÉS ANATOMIQUEMENT (suite)

<i>Auteur</i>	<i>Cas</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age de début</i>	<i>Age de décès</i>	<i>Spasmes infantiles</i>	<i>EEG</i>	<i>Anamnèse familiale</i>	<i>Diagnostic anatomo-pathologique</i>
Tucker, 1963 Radermecker, 1964	1	m	1m	4m1/2	+	Hypsa	*	Dysplasie corticale
	1	f	5m	2a	+	Hypsa	—	Spongiose diffuse
	2	m	3m	11m	+	Hypsa	—	Ulégyrie
	3	f	3m	7m	+	Hypsa	—	Méningo-encéphalite
	4	m	6m	6m1/2	+	Hypsa	—	Méningo-encéphalite
	5	f	1j	2a 6m	+	Hypsa	—	Encéphalite
Bignami, 1964	6	f	6m	2a	+	Hypsa	—	Lésions aiguës du bulbe
	1	f	2m	2a 5m	+	Hypsa	*	Ulégyrie
	2	f	4j	17m	+	Hypsa	*	Ulégyrie
	3	m	2m	11m	+	Hypsa	*	Pachygyrie
	4	m	5m	1a 5m	+	Hypsa	*	Pachygyrie
	5	f	2m	11m	+	Hypsa	*	Nihil
	6	f	15j	8m	+	Hypsa	*	Nihil
	7	m	3m	4m1/2	+	Hypsa	*	Micropolygyrie hémimégalencéphalie
	1	f	15m	3a 1m	+	Hypsa	—	Ulégyrie
	2	m	4m	18m	+	Epil.	+	Ulégyrie
Jeavons, 1964	3	m	4m	6m	+	Hypsa	+	Ependymite
	1	f	5m	18m	+	Hypsa	—	Sclérose tubéreuse
	2	f	5m	9m	+	Hypsa	—	Pachygyrie
	3	m	7m	13m	+	Hypsa	—	Dysplasie corticale
Okuyama, 1965								

	8	f	3m	35m	+	Hypsa	-	(phényl-acétonurie)
Fisch, 1966	1	m	9m	3a	+	Hypsa	*	Nihil
Bignami, 1966	2	f	11m	13m	+	Hypsa	+	Méningite
Daube, 1966	2	m	2m	9m	+	Hypsa	+	Leucodystrophie
Harper, 1967	1	m	3m1/2	7m	+	Hypsa	*	Lissencéphalie
Laurence, 1968	3	m	5j	3m	+	Epil.	-	Agyrie
Thulin, 1968	1	m	15m	3a 3m	+	Hypsa	-	Maladie d'Alpers
Kamoshita, 1970	1	m	6m1/2	7m1/2	+	Hypsa	-	Leucodystrophie
Jellinger, 1970	1	f	*	3a 9m	+	Hypsa	-	Maladie de Leigh
	2	m	*	1a 5m	+	Hypsa	-	Ulégryrie
	3	m	*	1a 6m	+	Hypsa	-	Ulégryrie
	4	m	*	1a 6m	+	Hypsa	-	Ulégryrie
	5	f	*	2a	+	Hypsa	-	Ulégryrie
	6	m	*	2a 6m	+	Hypsa	-	Ulégryrie
	7	m	*	3a 2m	+	Hypsa	-	Ulégryrie
	8	f	*	2a 10m	+	Hypsa	-	Encéphalopathie post-méningitique
	9	f	*	2a	+	Hypsa	-	Hématome sous-dural chronique
	10	f	*	11m	+	Hypsa	-	Pachygyrie
	11	f	*	1a	+	Hypsa	-	Micropolygyrie
	12	f	*	1a 13m	+	Hypsa	-	Malformation des noyaux lenticulaires
Friedman, 1971	4 cas				+	Hypsa		Sclérose tubéreuse
	4 biopsies				+	Hypsa		Atrophie cérébrale aspécifique
					+	Hypsa		Atrophie cérébrale aspécifique

* non signalé par l'auteur.

Tableau II: CARACTÉRISTIQUES DE 102 CAS DE SYNDROME DES SPASMES INFANTILES
VÉRIFIÉS ANATOMIQUEMENT (suite et fin)

<i>Auteur</i>	<i>Cas</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age de début</i>	<i>Age de décès</i>	<i>Spasmes infantiles</i>	<i>EEG</i>	<i>Anamnèse familiale</i>	<i>Diagnostic anatomopathologique</i>
Cas personnels 1972	1	f	1j	6m	+	Anormal	+	Raréfaction cellulaire et neuronophagies abondantes dans la couche III de l'écorce cérébrale. Thromboses pariétales veineuses et incrustations de quelques lames élastiques internes d'artérioles mêningées
	2	m	1j	3m1/2	+	Anormal	+	Cicatrice microscopique de ramollissements corticaux (corne d'Ammon, circonvolution frontale interne)

* non signalé par l'auteur.

BIBLIOGRAPHIE

1. AICARDI J., CHEVRIE J. J. et ROUSSELIE F. : Le syndrome spasmes en flexion, agénésie calleuse, anomalies chorio-rétiniennes. *Arch. franç. Pédiat.*, 26, 1103-1120, 1969.
2. BAMBERGER Ph. et MATTHES A. : Anfälle im Kindesalter. Karger, Basel-New York, 1959.
3. BIGNAMI A., MACCAGNANI F., ZAPPELLA M. et TINGEY A. H. : Familial infantile spasms and hypsarrhythmia associated with leucodystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 29, 129-134, 1966.
4. BIGNAMI A., ZAPPELLA M. et BENEDETTI P. : Infantile spasms with hypsarrhythmia. A pathological study. *Helv. paediat. Acta*, 19, 326-342, 1964.
5. BISCHOFF A. : Familiäres Syndrom des Säuglingsalters mit Myoklonie (Blitz-Nick-Krämpfen), Hypsarythmie und schwerem psychomotorischem Entwicklungsrückstand. *Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst.)*, 64, 133-148, 1961.
6. BLACKWOOD W. P., BUXTON H., CUMINGS J. N., ROBERTSON D. J. et TUCKER S. M. : Diffuse cerebral degeneration in infancy (Alpers' disease). *Arch. Dis. Childh.*, 38, 193-204, 1963.
7. BOWER B. D. : Infantile spasms. *Cerebr. Palsy Bull.*, 2, 191-192, 1960.
8. BOWER B. D. et JEAUVONS P. M. : Infantile spasms and hypsarrhythmia. *Lancet*, 1959/I, 605-609.
9. BUCHANAN D. : Convulsions in infancy and childhood. *Med. Clin. N. Amer.*, 30, 163-172, 1946.
10. BUTTITTA P., CARNESI M. T. et VASSALLO F. : Sull'encefalopatia mioclonica infantile con spasmi ed ipsaritmia. Considerazioni etiopatogenetiche e clinico-terapeutiche. *Pediatr. (Napoli)*, 78, 253-275, 1970.
11. CHAO D. H. : Congenital neurocutaneous syndromes in children. Tuberous sclerosis. *J. Pediat.*, 55, 447-452, 1959.
12. CHARLTON M. H. et MELLINGER J. F. : Infantile spasms and hypsarrhythmia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 29, 409, 1970.
13. CHRISTENSEN E. et MELCHIOR J. C. : Neuropathological findings in children with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Dan. med. Bull.*, 7, 121-127, 1960.
14. CLARKE Ch. : cité par West (1841).
15. COTTE-RITTAUD M. R. et DELAFIN J. : Présentation d'une observation familiale de maladie des spasmes en flexion avec hypsarythmie. *Rev. neurol.*, 112, 301-303, 1965.
16. CROME L. : Pachygyria. *J. Path. Bact.*, 71, 335-352, 1956.
17. DAUBE J. R. et CHOU S. M. : Lissencephaly : two cases. *Neurology (Minneap.)*, 16, 179-191, 1966.

18. DRUCKMANN R. D., CHAO D. et ALVORD E. : A case of atonic cerebral diplegia with lissencephaly. *Neurology* (Minneap.), 9, 906-914, 1959.
19. DUMERMUTH G. : Epilepsie maligne précoce de la première enfance. *Méd. et Hyg.* (Genève), 18, 729-733, 1960.
20. DUMERMUTH G. : Über das Syndrom der Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe und seine Behandlung mit ACTH und Hydrocortison. II. Zwischenbilanz. *Helv. paediat. Acta*, 16, 244-266, 1961.
21. FERE Ch. : Le tic de Salaam, les salutations névropathiques. *Progr. méd.* (Paris), 11, 970-971, 1883.
22. FINKELSTEIN H. : Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Elsevier, Amsterdam, 1938.
23. FISCH A. M., OLIVIERA C. et FERNANDES I. : Contribução ao estudo da hipsarritmia. *Arch. Neuro-psiquiat.* (S. Paulo), 24, 15-27, 1966.
24. FRIEDMAN E. et PAMPIGLIONE G. : Prognostic implications of EEG findings of hypsarrhythmia in first year of life. *Brit. med. J.*, 1971/4, 323-325.
25. GASTAUT H. : Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* (Amst.), 11, 102-113, 1970.
26. GASTAUT H. et REMOND A. : Etude électroencéphalographique des myoclonies. *Rev. Neurol.*, 86, 596-609, 1952.
27. GASTAUT H. et ROGER A. : Etude électroencéphalographique des convulsions infantiles. *Pédiatrie*, 8, 603-614, 1953.
28. GASTAUT H., SOULAYROL R., ROGER J. et PINSARD N. : L'encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West). Masson, Paris, 1964.
29. GIBBS F. A. et ANDERSON E. : Treatment of hypsarrhythmia and infantile spasms with a Librium^R analogue. *Neurology* (Minneap.), 15, 1173-1176, 1965.
30. GIBBS F., FLEMING M. et GIBBS E. L. : Diagnosis and prognosis of hypsarrhythmia and infantile spasms. *Pediatrics*, 13, 66-72, 1954.
31. GIBBS F. et GIBBS E. L. : Atlas of electroencephalography. Vol. II. Addison-Wesley, Cambridge, Mass., 1952.
32. HARPER J. R. : Infantile spasms associated with cerebral agyria. *Develop. med. Child. Neurol.*, 9, 460-463, 1967.
33. HARRIS R. et PAMPIGLIONE G. : EEG and histopathology of eleven children with infantile spasms. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 14, 283, 1962.
34. JACQUET J. : Le tic de Salaam. Thèse, Paris, 1904.
35. JANZ D. et MATTHES A. : Die Propulsiv-Petit-Mal-Epilepsie. Klinik und Verlauf der sogennanten Blitz-, Nick- und Salaamkrämpfe. *Ann. paediat.* (Basel), Suppl. 60, 1955.
36. JEAVONS P. M. et BOWER B. D. : The natural history of infantile spasms. *Arch. Dis. Childh.*, 36, 17-22, 1961.
37. JEAVONS P. M. et BOWER B. D. : Infantile spasms. Clinics in Developmental Medicine No 15. Heinemann, London, 1964.

38. JELLINGER K. : Neuropathological aspects of hypsarrhythmia. *Neuropädiatrie*, 1, 272-294, 1970.
39. JENNIFER D. et BOWER B. D. : The Aicardi syndrome. *Develop. med. Child. Neurol.*, 14, 382-390, 1972.
40. KAMOSHITA S., MIZUTANI I. et FUKUYAMA Y. : Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy in a child with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Develop. med. Child. Neurol.*, 12, 430-435, 1970.
41. KELLAWAY P. : Neurologic status of patients with hypsarrhythmia. In : GIBBS F. A. : Molecules and mental health. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1959.
42. KNAUER H. : Ein Beitrag zur Frage der Salaam-Krämpfe. *Msschr. Kinderheilk.*, 30, 428-435, 1925.
43. KRAMER W. : Poliodyspasia cerebri. *Acta psychiat. scand.*, 28, 413-427, 1953.
44. LAURENCE K. M. et CAVANAGH J. B. : Progressive degeneration of cerebral cortex in infancy. *Brain*, 91, 261-280, 1968.
45. LEDERER H. : Beiträge zur Kenntniss der Nickkrämpfe. *Jb. Kinderheilk.*, 113, 275-283, 1926.
46. LENNOX W. G. : Epilepsy and related disorders. Churchill, London, 1960.
47. LENNOX W. G. et DAVIS J. M. : Clinical correlations of the fast and slow spike-wave encephalogram. *Pediatrics*, 4, 626-644, 1950.
48. LIVINGSTON S., EISNER V. et PAULI L. : Minor motor epilepsy. Diagnosis, treatment and prognosis. *Pediatrics*, 21, 916-927, 1958.
49. LOW N. L., BOSMA J. P. et ARMSTRONG N. D. : Studies on phenylketonuria. Part 6. EEG studies in phenylketonuria. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 27, 359, 1957.
50. MARTIN C., LOISEAU P. et BATTIN J. J. : Encéphalopathie chronique avec hypsarrhythmie, séquelle d'une anorexie néo-natale. *Arch. franç. Pédiat.*, 18, 609-619, 1962.
51. MILLICHAMP J. G., BICKFORD R., KLASS D. W. et BACKUS : Infantile spasms, hypsarrhythmia and mental retardation. A study of aetiological factors in 61 patients. *Epilepsia (Amst.)*, 3, 188-197, 1962.
52. MORO E. : 1925 (cité par Zellweger, 1948).
53. MORSE W. : Hereditary myoclonus epilepsy. Two cases with pathological findings. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 84, 116-133, 1949.
54. NEVILLE B. : The origin of infantile spasms. Evidence from a case of hydranencephaly. *Develop. med. Child. Neurol.*, 14, 644-656, 1972.
55. OKUYAMA K. : Neuropathological findings in eight cases of infantile spasms with hypsarrhythmia. *Develop. med. Child. Neurol.*, 7, 707, 1965.
56. PALUDAN J. : Autopsy findings in a child with infantile spasms and hypsarrhythmia. *Dan. med. Bull.*, 8, 128-130, 1961.
57. PFEIFFER J. : Morphologische Aspekte der Epilepsien. Pathogenetische, pathologisch-anatomische und klinische Probleme der Epilepsien. (Monogr. Ges. Geb. Neurol. Psychiat., Nr. 100) Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1963.

58. POSER C. M. et LOW N. L. : Autopsy findings in three cases of hypsarrhythmia (Infantile spasms with mental retardation). *Acta paediat.* (Uppsala), 49, 695-706, 1960.
59. RADERMECKER J., TOGA M. et GUAZZI G. : Etude anatomo-pathologique. In GASTAUT H., ROGER J., SOULAYROL R. et PINSARD N. : Encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West). Masson, Paris, 1964.
60. RICHTER R. : Infantile subacute necrotizing encephalopathy with predilection for the brain stem. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 16, 281-307, 1957.
61. ROUSSELIE F. et FONTAINE M. : Anomalies chorio-rétiniennes. Spasmes en flexion. Agénésie calleuse. *Arch. Ophtal.* (Paris), 31, 539-546, 1971.
62. SINTON D. W. et PATTERSON P. R. : Infantile spasms. A case report with clinical and pathological correlations. *Neurology* (Minneap.), 12, 351-360, 1962.
63. SOREL L. et DUSAUCY-BAULOYE A. : A propos de 21 cas d'hypsarythmie de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta neurol. belg.*, 58, 130-141, 1958.
64. THULIN B., McTAGGART D. et NEUBUERGER K. : Demyelinating leucodystrophy with total cortical cerebellar atrophy. *Arch. Neurol.* (Chic.), 18, 113-122, 1968.
65. TROJABORG J. et PLUM P. : Treatment of hypsarrhythmia with ACTH. *Acta Paediat.* (Uppsala), 49, 572-582, 1960.
66. TUCKER J. S. et SOLITAIRE G. B. : Infantile myoclonic spasms. Clinical, electrographic and neuropathologic observations. *Epilepsia* (Amst.), 4, 45-59, 1963.
67. VAZQUEZ H. et TURNER M. : Epilepsia en flexion generalizada. *Arch. argent. Pediat.*, 35, 111-141, 1951.
68. WENDEROWICH E. L. et SOLANSKY G. : Über den lissencephalen (pachy-agyrischen) Idiotismus. *Anat. Anz.*, 78, 129-155, 1934.
69. WEST W. J. : Letter to the Editor : On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*, 1841/I, 724.
70. WILLI H. et BISCHOFF A. : Über eine ungewöhnliche, familiäre, endogen-degenerative Leukoencephalopathie des frühesten Säuglingsalters. *Helv. paediat. Acta*, 16, 391-411, 1961.
71. YAKOVLEV P. I. et WANDSWORTH R. C. : Schizencephalies. A study of the congenital clefts in the cerebral mantle. II. Clefts with hydrocephalus and lips separated. *J. Neuropath. exp. Neurol.*, 5, 169-206, 1946.
72. ZAPPELLA M. : Infantile spasms associated with agyria. *Develop. med. Child. Neurol.*, 9, 791, 1967.
73. ZELLWEGER H. : Krämpfe im Kindesalter. *Helv. paediat. Acta*, Supp. V, 3, 141-193, 1948.
74. ZELLWEGER H. et HESS R. : Familiäre Blitz-Nick- und Salaamkrämpfe. *Helv. paediat. Acta*, 5, 85-94, 1950.

Adresse de l'auteur :

Dr G. PESCIA, Institut de Génétique médicale, 8, chemin Thury, 1206 Genève (Suisse).

